ZUR WIRKUNG VON DIHYDROERGOTAMIN UND BENZARON AUF DIE ÖDEMBILDUNG DURCH THIOPENTAL AM PERFUNDIERTEN HINTERLAUF DER KATZE

Alexander Horvath

1981

Aus dem Institut für Pharmakologie und Toxikologie der Universität München
Direktor: Prof. Dr. Wolfgang Forth

ZUR WIRKUNG VON DIHYDROERGOTAMIN UND BENZARON AUF DIE ÖDEMBILDUNG DURCH THIOPENTAL AM PERFUNDIERTEN HINTERLAUF DER KATZE

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der Zahnheilkunde
an der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Alexander Horvath

aus
Eichenau

München 1981

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität München

Berichterstatter:	Prof. Dr. Wolfgang Felix
Mitberichterstatter:	Prof. Dr. Wolfgang Forth
Dekan:	Prof. Dr. Wolfgang Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 29. 1. 1981

Meinen Eltern in Dankbarkeit gewidmet.

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

DISSERTATIONS - UND FOTODRUCK FRANK GmbH
8000 München 2, Gabelsbergerstraße 15, Tel. 2809090

INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
I. Einleitung	1
II. Methodik	3
1. Präparation	3
2. Perfusionstechnik	4
3. Meßgrößen	6
4. Flüssigkeits- und Proteingehalt in Haut und Muskulatur	10
III. Diskussion der Methodik	12
IV. Verwendete Substanzen	16
V. Ergebnisse	17
1. Kreislaufparameter	17
1.1 Vor der Perfusion des NaCl und Thiopental	17
1.2 Während der Beinspülung	17
Präkapillärer Widerstand	17
Venenvolumen	19
CFC	19
1.3 Zustand nach der Beinspülung im Ödem	22
Präkapillärer Widerstand	22
CFC	22
Isogravimetrischer Kapillardruck und postkapillärer Widerstand	23
Venenvolumen	25
2. Flüssigkeits- und Proteingehalt	28
VI. Diskussion der Ergebnisse	31
1. Kreislaufparameter	31
1.1 Vor der Perfusion des NaCl und Thiopental	31
1.2 Während der Beinspülung	32
Präkapillärer Widerstand	32
CFC	34
1.3 Nach der Beinspülung im Ödem	34
Präkapillärer Widerstand	34
CFC	35
Isogravimetrischer Kapillardruck	35
Postkapillärer Widerstand und Venenvolumen	36
2. Flüssigkeits- und Proteingehalt	37
VII. Zusammenfassung	41
VIII. Literaturverzeichnis	43
Lebenslauf	49

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41546806_0001

I. EINLEITUNG

Um die Wirkung antiödematöser Pharmaka oder anderer Substanzen, von denen ein derartiger Effekt erwartet wird, zu testen, hat man verschiedene sogenannte Ödemmodelle entwickelt. Mit diesen ist es, meist im Tierversuch, möglich festzustellen, wie stark die ödemverhindernde oder ödemverringernde Wirkung einer Substanz ist, und auch etwas über den Wirkungsmechanismus und den Angriffspunkt des jeweiligen Mittels zu erfahren.

Das Prinzip dieser Ödemmodelle ist in fast allen Fällen gleich: mit einem bestimmten endothelschädigenden Mittel wird - meistens lokal - ein Ödem erzeugt: das Dextranödem an der Rattenpfote (Hammersen u. Möhring 1968), das Kaolinödem am Kaninchenohr (Lorenz u. Reiffer 1967) oder auch durch Sklerosierungsmittel wie Äthoxysklerol oder Carrageenin hervorgerufene Ödeme (Winter, Risley u. Nuss 1962, Wagenbauer 1979) sowie Ödeme, die durch intravenös gegebene Narkotika erzeugt werden. Alle diese Mittel führen zur Entstehung eines sogenannten morphologischen bzw. eiweißreichen Ödems, das heißt, die Kapillaren werden erheblich für Eiweiß durchlässig.

Einen anderen Weg haben Charlier und Mitarbeiter beschritten (1962, 1963). Sie entwickelten eine bestimmte Mangeldiät, welche die Brüchigkeit und auch die Permeabilität der Kapillaren bedeutend erhöht. Dies wiesen sie durch Petechien nach, die sie an der Haut der Tiere durch Unterdruck hervorriefen. Als Ödem lassen sich die in diesem Fall vermehrt auftretenden Petechien nicht bezeichnen, sie zeigen vielmehr an, daß die Reißfähigkeit der Kapillaren herabgesetzt ist.

Eine Methodik, die auch den transkapillären Flüssigkeitsaustausch und die Hämodynamik bei ödematösen Prozessen und Zuständen experimentell zugänglich macht, wurde von Felix (1978), Felix und Mitarbeitern (1971) sowie Remien (1974) entwickelt.

Wird nun vor der Erzeugung eines Ödems ein antiödematöses Pharmakon gegeben, so läßt sich im Vergleich je nach Methode und je nach gemessenen Parametern die Wirkung solcher Pharmaka zeigen.

Diese Arbeit befaßt sich mit der Untersuchung zweier solcher Substanzen, deren Wirkung auf das Ödemgeschehen bekannt ist oder diskutiert wird. Es handelt sich um das Dihydroergotamin (DHE, Dihydroergot$^{(R)}$) und das Benzaron (Fragivix$^{(R)}$). Als Ödemerzeuger wurde das intravenöse Narkotikum Thiopental (Trapanal$^{(R)}$) verwandt.

DHE ist als gefäßwirksames Pharmakon seit langem bekannt, besonders aus der Therapie der orthostatischen Dysregulation. Nachdem zunächst allgemein die Wirksamkeit auf die arteriellen Widerstandsgefäße untersucht worden war, ging man allmählich auch daran, die pauschalen „Venenwirksamkeit" des DHE genauer zu erforschen. Mellander und Nordenfelt (1970) haben in einer längeren Versuchsreihe den Einfluß des DHE auf die venösen Gefäßabschnitte und den Flüssigkeitsaustausch in Haut- und Muskelgefäßen untersucht.

Benzaron gehört zur Gruppe der Benzofurane, welche wiederum chemisch Ähnlichkeit mit der Gruppe der Flavone aufweist (Binon 1975). Dem Benzaron wird eine ödemprophylaktische Wirkung nachgesagt, die sich vor allem in der Erniedrigung der Kapillarfragilität und -permeabilität gegenüber endothelschädigenden Substanzen zeigt (Deltour et al. 1963, 1965, Chaillet et al. 1970, Charlier 1975).

Thiopental ist als häufig verwendetes Kurznarkotikum bekannt. In zwei ausführlichen Abhandlungen schreibt Cohen als erster über die schädigende Wirkung des Thiopentals nach versehentlicher intraarterieller Injektion (Cohen 1948 a, b).

II. METHODIK

Die Versuche wurden an den Hinterläufen von 16 (1,9 - 3,4 kg schweren) männlichen und weiblichen Katzen in Chloralosenarkose durchgeführt. Die Chloralosemenge betrug 40 mg / kg Körpergewicht und wurde in Wasser gelöst über eine Magensonde zugeführt. Die Narkose trat langsam nach ca. ½ bis 1 Stunde ein und hielt die gesamte Versuchsdauer über an.

Damit die Katzen vor Auskühlung geschützt waren, lagen sie während des Versuchs auf einer mit 37° C gewärmten OP-Platte. Außerdem wurden die Tiere nach der Präparation mit einem beheizten Kunststoffzelt abgeschirmt (Abdel-Sayed 1970).

1. Präparation

Zur i.v. Applikation des antiödematösen Pharmakons und des Evansblue wurde an einem der Vorderläufe die V. cubitalis kanüliert.
In die Trachea wurde eine gläserne Kanüle eingebunden, über die mittels eines Thermistors die Atmung gemessen wurde (Felix 1962, 1964).
Die fortlaufende Aufzeichnung der R-Zacke des EKG über in die Haut eingesteckte Elektroden diente zur Kontrolle der Herzfrequenz.
An beiden oberen Schenkeldreiecken der Hinterläufe wurden distal des Ligamentum inguinale die Aa. und Vv. femorales in einer Länge von ca. 4 cm vollständig freigelegt.

Das linke Bein diente als „Kontrollbein" und blieb den ganzen Versuch über physiologisch durchblutet. Der rechte Hinterlauf, das Ödembein, wurde durch eine Rollenpumpe mit Blut perfundiert.
Zur Ausschaltung des Kollateralkreislaufes wurde die A. circumflexa auf der linken Seite unterbunden. Nach dem Abbinden sämtlicher Seitenäste der A. und V. femoralis und dem Abbinden der Muskulatur des Ödembeins nahe der Beuge unter Schonung des N. ischiadicus erfolgten Zu- und Abfluß ausschließlich über die Rollenpumpe.
Der systemische Blutdruck wurde in der A. fem. seitenständig gemessen.
Die Schläuche wurden vor dem Einbinden mit physiologischer NaCl-Lösung gefüllt, dem Heparin (Liquemin(R), Thrombophob(R), 2000 U.S.E.P. / kg) zugesetzt worden war, um eine Thrombenbildung zu verhindern.

2. Perfusionstechnik

Die Perfusionstechnik ist auf Abb. 1 dargestellt.

Arterielles und venöses Blut wurden über die Rollenpumpe mit der gleichen konstanten Stärke perfundiert (Felix et al. 1971).
Perfusionsdruck und venöser Ausflußdruck wurden seitenständig und wie auch der systemische Blutdruck mit dem Kristallmembranometer der Fa. S.B. Hansen, Kopenhagen, gemessen.

Wie die Abbildung zeigt, strömte das Blut nicht direkt aus den Venen in die Pumpe zurück, sondern durchlief vorher eine Überlaufkammer, die mit einem Volumeter in Verbindung stand, welches Änderungen des Blutvolumens in der Kammer fortlaufend registrierte. Solche Änderungen weisen auf eine arteriovenöse Strömungsdifferenz hin, die durch eine Änderung

a) des Venenvolumens,
b) des Flüssigkeitsaustausches

zustande kommen kann. Wenn sich durch Tonisierung die Venen verengen, geben sie vermehrt Blut in das Überlaufgefäß ab; dehnen sie sich oder tritt vermehrt Flüssigkeit aus den Gefäßen aus, so sinkt das Volumen im Überlaufgefäß.

Mit dem Überlaufgefäß läßt sich der Venendruck verändern und der Flüssigkeitsaustausch beeinflussen.

Befindet sich in der Überlaufkammer über längere Zeit das gleiche Volumen, so spricht man vom isovolumetrischen oder isogravimetrischen Zustand, das heißt, Nettoabsorption und -filtration in der kapillären Endstrombahn heben einander auf, und auch das Venenvolumen ändert sich während einer solchen Phase nicht.

Strömungskonstante Perfusion:

Eine strömungskonstante Perfusion ist zwar nicht physiologisch, aber sie bietet den großen Vorteil, daß sich Tonusänderungen im Bereich der arteriellen Widerstandsgefäße weder auf den Kapillardruck noch auf den Venendruck und den Flüssigkeitsaustausch auswirken und so die Wirkung von Pharmaka gerade auf die genannten Meßgrößen und auf die kapilläre Endstrombahn unabhängig von der Wirkung auf die Widerstandsgefäße untersucht werden kann.

Nur bei strömungskonstanter Perfusion ist es möglich, Parameter wie den kapillären Filtrationskoeffizienten zu bestimmen.

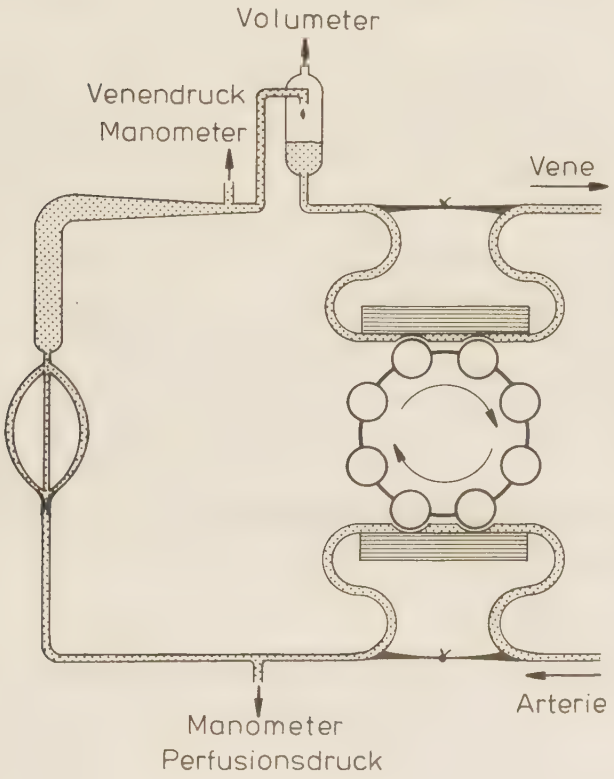

Abb. 1: Schematische Darstellung der Versuchsanordnung bei strömungskonstanter a.-v. Perfusion

Der Versuchsablauf läßt sich in drei Abschnitte gliedern:

1) Perfusion mit Blut

In dieser Phase wurden DHE (in 4 Versuchen) und Benzaron (in 6 Versuchen) in die V. cubitalis appliziert. In diesem Abschnitt ließen sich Wirkungen dieser beiden Substanzen allein auf Kreislauf und Flüssigkeitsaustausch untersuchen.
Bei den übrigen 6 Versuchen, den Kontrollversuchen, wurde in dieser Phase kein Pharmakon verabreicht; sie dienten als Vergleichsgrundlage einer eventuellen Wirkung des Benzaron und DHE gegen die von Thiopental bewirkte Schädigung des Kapillarendothels, wie sie im folgenden Versuchsabschnitt verursacht wurde.

2) Perfusion mit physiologischer Kochsalzlösung und Thiopental, im folgenden „Beinspülung" genannt.

Das Ödembein wurde über die Rollenpumpe 10 min lang mit isotoner Kochsalzlösung durchspült; diese verdrängte das Blut, und schließlich füllte nur mehr eine wäßrige Flüssigkeit die Blutgefäße des Beins.
Nun folgte die 10minütige Perfusion der Thiopentallösung und darauf noch einmal eine 10 min dauernde Perfusion mit physiologischer Kochsalzlösung, damit das Thiopental wieder vollständig aus den Blutgefäßen entfernt wurde. Kochsalzlösung und Thiopental gelangten nicht in den großen Kreislauf, sondern wurden verworfen.

3) Perfusion mit Blut

In diesem Abschnitt wurde das Ödembein wieder mit Blut aus dem Tier perfundiert.

3. Meßgrößen

Flüssigkeitsaustausch - Kapillärer Filtrationskoeffizient (CFC)

Der kapilläre Filtrationskoeffizient (CFC) beinhaltet die Menge Flüssigkeit in ml, die in einer Minute von 1 mm HG Filtrationsdruck in 100 g Gewebe filtriert wird.

Zu seiner Bestimmung wurde der venöse Ausflußdruck durch die Höhe der Überlaufkammer so eingestellt, daß sich das Volumen im Überlaufgefäß nicht änderte. Dann wurde der venöse Ausflußdruck um 10 mm Hg erhöht, worauf das Volumen in der Überlaufkammer zunächst rasch und danach langsam abfiel (Abb. 2).

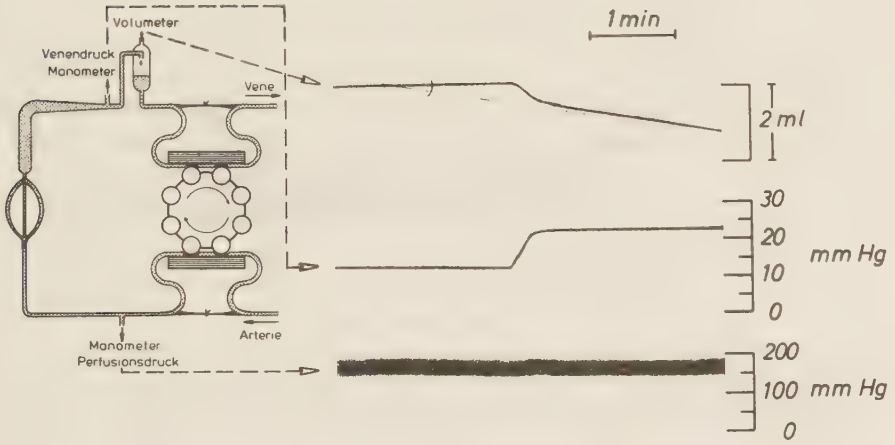

Abb. 2 : Schematische Darstellung der CFC-Bestimmung

Der rasche Abfall kam durch die Dehnung der Venen zustande, auf die sich die Druckerhöhung fortgepflanzt hatte. Die langsame lineare Volumenabnahme entsprach dagegen der Nettofiltration, und aus dieser wurde in der vierten Minute die kapilläre Filtrationsrate ermittelt. Bezogen auf 100 g Gewebe ergibt sich der kapilläre Filtrationskoeffizient (CFC) (Krogh 1929, Pappenheimer und Soto-Rivera 1949, Mellander 1960, Cobbold 1963).

Die Größe des CFC hängt von der Zahl der eröffneten Kapillaren und der Kapillarpermeabilität ab. Eine solche Erhöhung der Permeabilität beruht vor allem auf krankhaften Vorgängen, wie sie durch sogenannte Ödemmodelle nachgeahmt werden.

Venenvolumen

Nachdem der Ausflußdruck zur Messung des CFC um 10 mm Hg gegenüber dem isovolumetrischen Zustand erhöht worden war, wurde das Venenvolumen bestimmt: Die Perfusionspumpe wurde abgestellt und das Überlaufgefäß so weit unter das Tier gebracht, daß das venöse Blut in die Überlaufkammer floß. Die dabei auf dem Schreiber registrierte Volumenkurve näherte sich nach zunächst steilem Anstieg - die plötzliche Druckerniedrigung führte zu einem schnellen Anstieg des Flüssigkeitsspiegels im Überlaufgefäß - einer asymptotischen Geraden. Der gesamte Vorgang dauerte vier Minuten. Dann wurde die Pumpe wieder angestellt und ein normaler venöser Ausflußdruck eingestellt. (Abb. 3)

Durch die Stellung des Überlaufgefäßes unter dem Tischniveau floß nicht nur das tatsächlich in den Venen vorhandene Blut aus dem Bein, sondern es fand zugleich eine Nettoabsorption statt (Johnson 1963), die im flachen Anstieg der Kurve zum Ausdruck kam. Der Schnittpunkt einer Geraden, durch die Kurvenpunkte der zweiten und dritten Minute gelegt, mit der Ordinate ergab das tatsächliche Venenvolumen, und es wurde so dem durch die Nettoabsorption erhöhten Auslaufvolumen Rechnung getragen. Aus der Bestimmung des Venenvolumens läßt sich ersehen, ob dieses für die Entstehung einer a.-v. Strömungsdifferenz verantwortlich war, es lassen sich mit ihm Beziehungen mit dem Venendruck herstellen, und die Bestimmung des Venenvolumens zu Beginn des Versuches zeigt, ob die Blutversorgung des Extremität vollständig unterbunden ist.

Isogravimetrischer Kapillardruck

Unter dem isogravimetrischen Kapillardruck wird der über die Länge der Kapillaren gemittelte Druck im isogravimetrischen Zustand verstanden. Bei seiner Messung gilt die Voraussetzung, daß er von der Blutströmung unabhängig ist, also auch dann, wenn das Blut in den Gefäßen steht, die Strömung gleich Null ist. Der isogravimetrische Kapillardruck läßt sich mit der „Zero-Flow"-Technik nach Johnson messen:

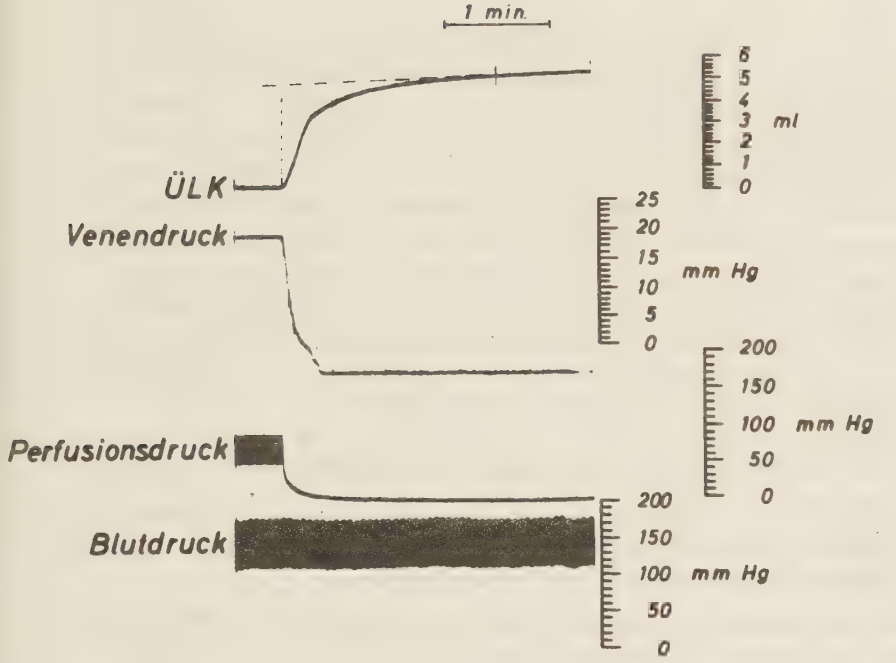

Abb. 3 : Bestimmung des Venenvolumens in der hinteren Extremität der Katze durch Absenken des Venendrucks und Abstellen der Perfusionspumpe (Originalregistrierung).

Die Perfusionspumpe wird abgestellt und der venöse Ausflußdruck auf den Wert eingestellt, bei dem sich das Volumen in der Überlaufkammer nicht ändert.In diesem Zustand ist der mittlere Kapillardruck genauso groß wie der venöse Ausflußdruck.

Postkapillärer Strömungswiderstand

Nach dem Ohmschen Gesetz ergibt sich der Strömungswiderstand aus dem Quotienten von Druck und Stromstärke. Bei der Bestimmung dieses Widerstandes besteht jedoch das Problem, daß der postkapilläre Widerstand nicht genau lokalisiert ist, wie das beim präkapillären Widerstand der Fall ist. Der venöse Einflußdruck am Ende der Kapillaren dagegen ist nicht bestimmbar, weshalb man den

Quotienten aus Kapillardruck und Stromstärke verwendet und dabei in Kauf nimmt, daß so nicht nur der postkapilläre, sondern etwa zur Hälfte auch der kapilläre Widerstand zum Ausdruck gebracht wird. Damit stellt sich bei Widerstandsänderungen natürlich die Frage, in welchem Bereich dieses „Mischwiderstandes" eine Änderung eingetreten ist. Eine Antwort darauf geben mittlerer Kapillardruck und Venenvolumen: Wenn sich trotz einer Änderung des postkapillären Widerstandes der mittlere Kapillardruck im isogravimetrischen Zustand nicht geändert hat, so liegt die Widerstandsänderung in einer Zu- oder Abnahme des Venentonus im Bereich der Venulen, welche die eigentlichen postkapillären Widerstandsgefäße sind.

Blutwerte

Die Blutwerte wurden zu Beginn, vor der Beinspülung und am Ende des Versuches gemessen.

Zur Bestimmung des Hämatokrits wurde das Blut in einer Zentrifuge in seine korpuskulären Bestandteile und das Plasma getrennt.

Der kolloidosmotische Druck (KOD) wurde mit einem modifizierten Hansen-Osmometer gemessen (Mendler et al. 1970).

Die Messung des pH-Wertes, des pO_2- und des pCO_2-Gehaltes wurde mit dem AVL-Gas-Check durchgeführt.

Kreislaufparameter, Herzfrequenz, Atemfrequenz und Volumen in der Überlaufkammer wurden auf einem Mehrkanalschreiber (Fa. Schwarzer, München) fortlaufend aufgezeichnet.

CFC, mittlerer Kapillardruck, Venenvolumen und postkapillärer Widerstand wurden vor und nach DHE- bzw. Benzarongabe sowie nach der Beinspülung ermittelt. Bei den Kontrollversuchen geschah dies in einem zeitlich entsprechenden Abstand.

4. Flüssigkeits- und Proteingehalt in Haut und Muskulatur

Vor der Beinspülung wurde das Plasmaeiweiß mit Evansblue markiert (Beach und Steinetz 1961), wozu jedem Tier 50 mg / kg des Farbstoffes in konstanter Geschwindigkeit in die V. cubitalis infundiert wurden. Aus Vorversuchen war bekannt, daß bei dieser Konzentration eine annähernd 100%ige Eiweißbindung erfolgt.

Bestimmung des übergetretenen Eiweißes in der Haut

45 min nach Beendigung des Versuches wurden aus der Haut des Oberschenkels, des Kniebereichs und des Unterschenkels beider Hinterläufe Proben entnommen. Aus jeder Probe wurde ein Stück ausgestanzt, gewogen und in rauchender Salzsäure ca. 12 Stunden maceriert und dann mit 10%iger Zephirollösung zersetzt. Der sich aus Zephirol und Evansblue bildende Komplex ist wasserunlöslich, kann jedoch in Chloroform ausgeschüttelt werden.

Bestimmung des übergetretenen Eiweißes in der Muskulatur

In ähnlicher Weise wurde mit der Muskulatur verfahren: Aus dem M. sartorius, M. gastrocnemius und M. soleus des Ödem- und des Kontrollbeines wurden Proben herausgeschnitten. Muskelstücke von etwa 2 g Gewicht wurden von diesen abgetrennt, gewogen und auf die gleiche wie für die Haut beschriebene Weise behandelt.

Die Gewebeproben aus dem Kontrollbein dienten als Vergleich. Nach mehrmaligem Durchschütteln wurden die Proben zentrifugiert und die Konzentration des in Chloroform gelösten Evansblue bei 620 nm gegen reines Chloroform in einem Photometer bestimmt.

Bestimmung der Ödemflüssigkeit in Haut und Muskel

Hierfür wurden drei weitere Haut- bzw. Muskelproben entnommen, sofort gewogen und nach 12stündigem Trocknen bei 120 ^{o}C erneut ihr Gewicht bestimmt. Aus Feucht- und Trockengewicht wurde der Wassergehalt ermittelt und auf Gramm Trockengewicht umgerechnet.

Zur Feststellung, wieviel Plasmaprotein in das Interstitium übergetreten war, wurde der Farbstoffgehalt des Blutes bzw. Plasmas bestimmt. Zu diesem Zweck wurden jeweils 100 µg Blut und Plasma auf die gleiche Weise behandelt wie vorher Haut- und Muskelproben.

Aus dem KOD wurde nach Mendler (1970) der Eiweißgehalt berechnet. Dabei wurde angenommen, daß für den KOD nur die Albumine verantwortlich sind; dies trifft zwar nicht genau zu, aber die Abweichungen können vernachlässigt werden, zumal sie Ödem- und Kontrollbein gleichermaßen betreffen.

Am Ende des Versuches wurden noch einmal Blutproben zur Bestimmung der Eiweißkonzentration im Blut und Plasma entnommen.

Statistik

Die Ergebnisse wurden mit dem t-Test nach Student auf Signifikanz überprüft.

III. DISKUSSION DER METHODIK

Präparation

Durch das Abschnüren des „Ödembeins" wurde der natürliche Lymphabfluß aus der Haut und der Muskulatur unterbrochen. Doch war diese Störung wie auch die anzunehmende Steigerung der Lymphbildung infolge der Quetschung von Kapillaren gering, zumal sie sich auf alle Versuche gleichermaßen auswirkten und deshalb den Vergleich der drei Versuchsgruppen nicht beeinträchtigten.

Die bekannte leichte Erhöhung der Pulsfrequenz durch die Chloralosenarkose konnte in ihrer Bedeutung ebenfalls vernachlässigt werden.

Zur Vorbeugung der Blutabkühlung im extrakorporalen Teil des Kreislaufs, die zu einer Erhöhung des Perfusionsdrucks und des mittleren Blutdrucks führt, wurde die Katze mit einem beheizten Kunststoffzelt abgeschirmt (Abdel-Sayed 1971).

Applikation von DHE und Benzaron

Da beide Pharmaka vor der Beinspülung intravenös gegeben wurden, ließen sich Einflüsse und Wirkungen auf Kreislauf und kapilläre Endstrombahn unabhängig von der nachfolgenden Ödembildung untersuchen. Eine Aussage über eine ödemprotektive, also ödemverhindernde oder -lindernde Wirkung beider Substanzen war nur durch die Applikation vor der Perfusion mit Thiopental zu machen. Dadurch wird zugleich klar, daß in diesen Versuchen DHE und Benzaron nicht als „kurative" Mittel untersucht wurden, die ihre Wirkung in der Wiederherstellung bereits gestörter oder krankhafter Zustände entfalten, sondern als Mittel der Prophylaxe.

Strömungskonstante Perfusion

Auf den Umstand, daß eine strömungskonstante Perfusion nicht den physiologischen Gegebenheiten entspricht, wurde bereits hingewiesen. Aber sie bietet den großen Vorteil, daß sich Tonusänderungen im Bereich der arteriellen Widerstandsgefäße weder auf den Kapillardruck noch auf den Venendruck und den Flüssigkeitsaustausch auswirken. Nur so konnte die Wirkung des DHE

und Benzaron auf die genannten Meßgrößen unabhängig von ihrer Wirkung auf die Widerstandsgefäße untersucht werden.

Bei strömungskonstanter Perfusion wird eine Erhöhung des venösen Ausflußdrucks vollständig auf die Kapillaren übertragen (Kjellmer 1964).

Beinspülung

Durch die Isolierung des Ödembeins vom übrigen Körper gelangte bei der Spülung kein Thiopental in den Kreislauf der Katze.

Zur Untersuchung des Einflusses der Perfusionstechnik hinsichtlich einer ödematösen Wirkung durch Anoxie bzw. Ischämie während der Spülphase wurden bereits früher Kontrollversuche durchgeführt, bei denen statt des Thiopentals genauso lange Kochsalz perfundiert wurde. Weder im Eiweiß- noch im Flüssigkeitsgehalt konnte ein Unterschied zwischen Ödem- und Kontrollbein festgestellt werden.

CFC

Der CFC ist von Größe und Zustand der kapillären Austauschfläche abhängig. Dabei spielen eine Rolle:

a) Die Zahl der eröffneten Kapillaren

Diese ist beim ruhenden Muskel gering (Krogh 1929) und hängt von Gefäßreflexen und lokalen Stoffwechselmetaboliten ab (Cobbold 1963). Gefäßreflexe wirken sich normalerweise nicht nur auf den Kapillardruck, sondern auch auf die Durchblutung aus. Da diese jedoch in den Versuchen konstant war, ließen sich die Gefäßreflexe nur an einer Veränderung des Kapillardruckes ablesen. Eine Beeinflussung des CFC durch eine wechselnde Durchblutung war so ausgeschaltet, und Änderungen des CFC konnten deshalb nicht mit einer Änderung der Stromstärke in Verbindung gebracht werden.

b) Die Kapillarpermeabilität

Eine Erhöhung der Kapillarpermeabilität beruht meist auf krankhaften Vorgängen. Neben dem Kapillardruck gibt die Messung des CFC Aufschluß über eine Änderung der Kapillarpermeabilität.

Venenvolumen

Wie Manz (1974) darlegte, beträgt das Auslaufvolumen 60 - 80 % des intravasalen Volumens. Bei angenommenem konstantem Volumen der Kapillaren und unter der Voraussetzung, daß in Arterien und Venen gleich viel Blut zurückbleibt, verringert sich der Anteil des arteriellen Blutes auf ca. 10 %. Da sich aber Arterienwände dem kleiner werdenden intravasalen Volumen weniger gut anpassen können, dürfte der arterielle Anteil des Restvolumens noch geringer sein, so daß Auslaufvolumen und Venenvolumen gleichzusetzen sind.

Die Tatsache, daß sich bei Strömungskonstanz das Volumen der Arterien auch unter dem Einfluß von konstringierenden Pharmaka nicht ändert (Remien 1974), gibt der Aussage, daß es sich bei Änderungen des Auslaufvolumens um Änderungen des Venenvolumens handelt, noch mehr Rückhalt.

Evansblue

Bei einer Konzentration von 2 % wurde das Evansblue zu ca. 97 % an Plasmaproteine gebunden, zum größten Teil an die Albumine, zu einem kleinen Teil an die Globuline. Vom nichtgebundenen Teil des Evansblue wurde angenommen, daß es die Blutbahn verließ und sich an Gewebeproteine band (Le Veen 1947). Dieser geringfügige Fehler wird dadurch, daß er sowohl das Ödem- als auch das Kontrollbein betraf, und dadurch, daß die Konzentrationsdifferenzen des Evansblue zwischen Ödem- und Kontrollbein in den drei Versuchsgruppen entscheidend waren, noch unbedeutender und konnte vernachlässigt werden.

Erklärung von weniger bekannten Fachausdrücken und Begriffen

Kapillärer Filtrationskoeffizient (CFC)

Er gibt an, wieviel ml Flüssigkeit von 1 mm HG Filtrationsdruck während 1 min in 100 g Gewebe filtriert werden. Er ist veränderlich durch die Zahl der eröffneten Kapillaren und durch die Durchlässigkeit der Kapillarwand.

Venenvolumen

Das mobilisierbare intravasale Volumen, das bei Pumpenstillstand durch Senkung der Überlaufkammer unter das Beinniveau ermittelt wird.

Venöser Ausflußdruck

Druck in der V. femoralis am Ende des perfundierten Gebietes; veränderlich durch die Höhe der Überlaufkammer.

Isogravimetrischer Kapillardruck

Der mittlere Kapillardruck im isogravimetrischen Zustand, das heißt, wenn sich der Flüssigkeitsaustausch zwischen Blut und Gewebe im Gleichgewicht befindet.

Beinspülung

Die intraarterielle Applikation der ödemerzeugenden Substanz mit vorausgehender und nachfolgender Perfusion isotoner Kochsalzlösung mittels der Rollenpumpe über jeweils 10 min.

Ödem- und Kontrollbein

In den rechten Hinterlauf, das Ödembein, wird die ödemerzeugende Substanz während der Beinspülung appliziert. Das linke Hinterbein dient als Kontrollbein dazu, das Ausmaß des Eiweiß- und Flüssigkeitsübertritts in das Haut- und Muskelgewebe des Ödembeins durch den Vergleich mit dem Ödembein sichtbar zu machen.

Postkapillärer Widerstand

Der postkapilläre Widerstand wird durch folgende Gleichung ausgedrückt:

$$R_{ven} = \frac{P_{VE} - P_{VA}}{J}$$

R_{ven} = postk.Widerstand P_{VA} = ven.Ausflußdruck
P_{VE} = ven.Einflußdruck J = Stromstärke

Eigentliche postkapilläre Widerstandsgefäße sind die Venulen.

IV. VERWENDETE SUBSTANZEN

Thiopental:

Das Thiopental wurde in den Versuchen 1%ig in 0,9%iger Kochsalzlösung gelöst angewandt.

DHE (Dihydroergotamin):

DHE wurde in einer Menge von 25 µg / kg als 0,1%ige Lösung i. v. in physiologischer Kochsalzlösung appliziert.

Benzaron:

Es wurden 5 mg / kg in einer 0,1%igen Lösung in die V. cubitalis verabreicht (100 mg Benzaron wurden in 1 ml NaOH gelöst, dann wurde mit physiologischer Kochsalzlösung eine 0,1%ige Lösung hergestellt).

Weitere verwendete Substanzen:

Heparin (Liquemin(R), Thrombophob(R)) (2000 U.S.P.E. / kg)
Suprifen 2 %
Noradrenalin-HCl (Arterenol(R))
Dextran (Macrodex(R), Rheomacrodex(R))

V. ERGEBNISSE

1. Kreislaufparameter

1.1 *Vor der Perfusion des NaCl und Thiopental*

Änderungen in dieser Phase des Versuches lassen sich auf die alleinige Wirkung des DHE und Benzaron zurückführen, da sie i.v. gegeben auf den gesamten Kreislauf einwirken können und sich nicht mit den späteren Einflüssen von NaCl und besonders von Thiopental überlagern.

Weder DHE noch Benzaron ließ eine relevante Änderung des mittleren Blutdrucks, des Perfusionsdrucks bzw. des präkapillären Widerstands und der Herzfrequenz erkennen.

Mittlerer Kapillardruck (Abb. 7) und CFC waren nur unbedeutend verändert.

Auch Änderungen im postkapillären Bereich, wie sie sich anhand des postkapillären Widerstandes nachprüfen lassen, waren nicht signifikant (Abb. 8).

Das gleiche gilt für die Änderungen in der Größe des Venenvolumens (Abb. 9).

1.2 *Während der Beinspülung*

a) Präkapillärer Widerstand ($R_{präc.}$)

Da der Perfusionsdruck ständig aufgezeichnet wurde und die Strömungsgeschwindigkeit bekannt und zudem konstant war, konnte der präkapilläre Widerstand nach dem Ohmschen Gesetz auch während der Beinspülung fortlaufend ermittelt werden:

$$R_{präc.} = \frac{P_{perf.}}{I_{const.}} \text{ mm Hg / min / ml}$$

$R_{präc.}$ = präkap.Widerstand
$R_{perf.}$ = mittl.Perfusionsdruck
$I_{const.}$ = Stromstärke

Durch die starke Viskositätsabnahme, die beim Durchströmen des isolierten Hinterlaufs mit der eiweißfreien NaCl-Lösung auftrat, nahm der präkapilläre Widerstand zu Beginn des Spülvorgangs deutlich ab.

Danach kam es in allen drei Versuchsgruppen zu einem signifikanten Anstieg des präkapillären Widerstandes während der Thiopental- und der nachfolgenden zweiten NaCl-Spülung. Bezugswert war der präkapilläre Widerstand am Ende der ersten NaCl-Spülung, da zu diesem Zeitpunkt nur mehr blutfreie Flüssigkeit in den Gefäßen vorhanden war (Abb. 4 und Tab. 1).

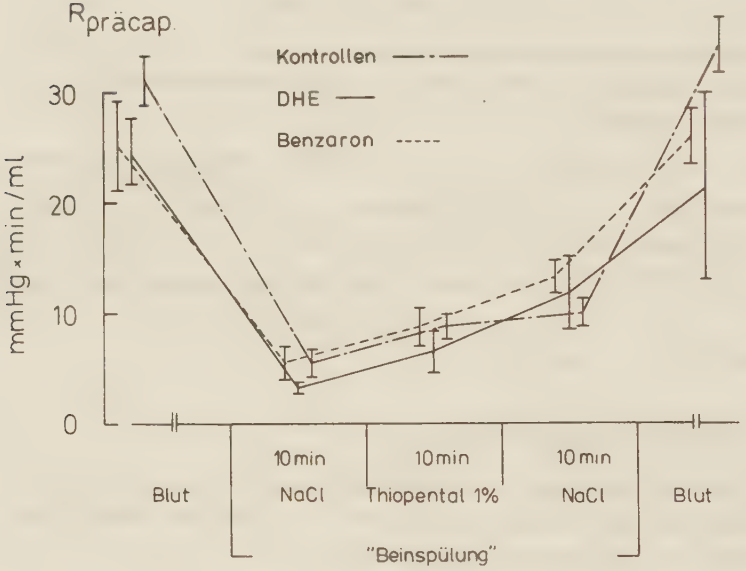

Abb. 4 : Veränderung des präkapillären Widerstandes während der Beinspülung. Mittelwerte und Standarderror

Tab. 1 : Änderungen des präkapillären Widerstandes während der Beinspülung. Mittelwerte und Standarderror

	$R_{präc.}$ mm Hg · min / ml	
	Ausgangspunkt	während 2. NaCl-Spülung
Kontrollen	5,3500 ± 1,2221	10,1333 ± 1,2967
	$p < 0,05$	
DHE	2,9375 ± 0,5141	11,6625 ± 3,1130
	$p < 0,05$	
Benzaron	5,4167 ± 1,6198	10,3083 ± 1,5320
	$p < 0,05$	

Ein bedeutender Unterschied zwischen den drei Gruppen war jedoch nicht festzustellen.

b) Änderungen des Extremitätenvolumens während der Perfusion des Thiopentals

Zu Beginn der Thiopentalspülung kam es mit Ausnahme von zwei Versuchen aus der Thiopental/DHE-Reihe stets zu einem Anstieg im Überlaufgefäß, das heißt, das Extremitätenvolumen nahm ab. Als Ausgangsvolumen zur Bestimmung der Volumenänderung wurde der Flüssigkeitsstand am Ende der ersten Kochsalzspülung genommen. Der Berechnung der Volumenveränderung wurden die Maximalpunkte des Flüssigkeitsanstieges zugrunde gelegt, der in der vierten bis sechsten Minute der Thiopentalspülung erreicht wurde. Bei den beiden Versuchen mit DHE, bei denen es zu einem Abfall im Überlaufgefäß kam, wurden zwei den Meßwerten der anderen zeitlich entsprechende Werte eingesetzt (Abbild. 5 und Tab. 2).

c) CFC

Damit der zeitliche Verlauf des mit der Thiopentalspülung einsetzenden Ödems deutlich zu erkennen war, wurde der CFC vom Beginn der Thiopentalspülung an genauer untersucht. Er zeigt nämlich Veränderungen in der Größe der kapillären Austauschfläche an, wie sie bei der Ausbildung eines Ödems eintreten.

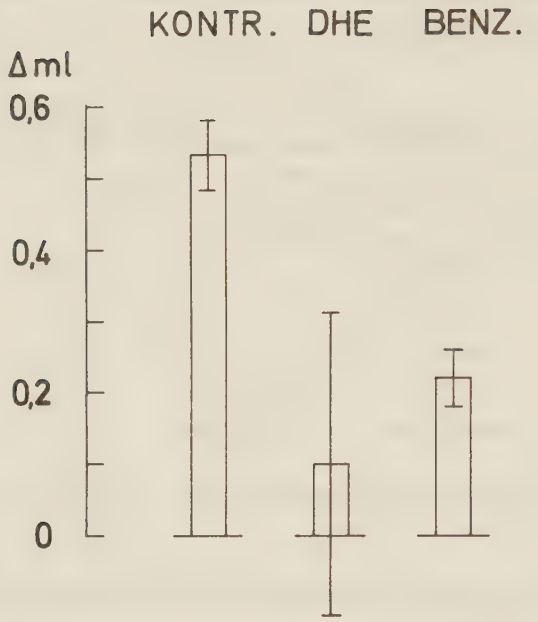

Abb. 5 : Änderung des Extremitätenvolumens während der Thiopentalspülung. Mittelwerte des höchsten Flüssigkeitsstandes im Überlaufgefäß und Standarderror.

Tab. 2 : Volumenänderungen im Überlaufgefäße zu Beginn der Thiopentalspülung in ml. Mittelwerte mit Standarderror. Verglichen werden die Kontrollversuche mit den Thiopental/DHE- und Thiopental/Benzaron-Versuchen.

Maximalpunkte des Volumenanstiegs im Überlaufgefäß (ml)			
Kontrollen	0,5333 ± 0,0477	DHE	0,0975 ± 0,00226
	$p < 0,05$		
Kontrollen	0,5333 ± 0,0477	Benzaron	0,2367 ± 0,0820
	$p < 0,05$		

Der CFC wurde während der Spülphase nicht direkt gemessen, sondern nach folgender Gleichung errechnet:

$$CFC_x = \frac{CFC_B \cdot CFR_{x^1}}{CFR_{NaCl}}$$

CFC_x = gesuchter CFC

CFR_{x^1} = direkt gemessene Filtrationsrate zum Zeitpunkt des gesuchten CFC_x

CFC_B = CFC während der Perfusion mit Blut

CFR_{NaCl} = direkt gemessene Filtrationsrate während der ersten Beinspülung mit Kochsalz

Der CFC für den Zeitraum der ersten NaCl-Spülung wurde mit dem CFC-Wert während der Perfusion mit Blut gleichgesetzt, da vorausgesetzt wurde, daß sich der CFC während der NaCl-Spülung nicht änderte.

Abbildung 6 zeigt die Veränderung der zeitlich geordneten und gemittelten CFC-Werte.

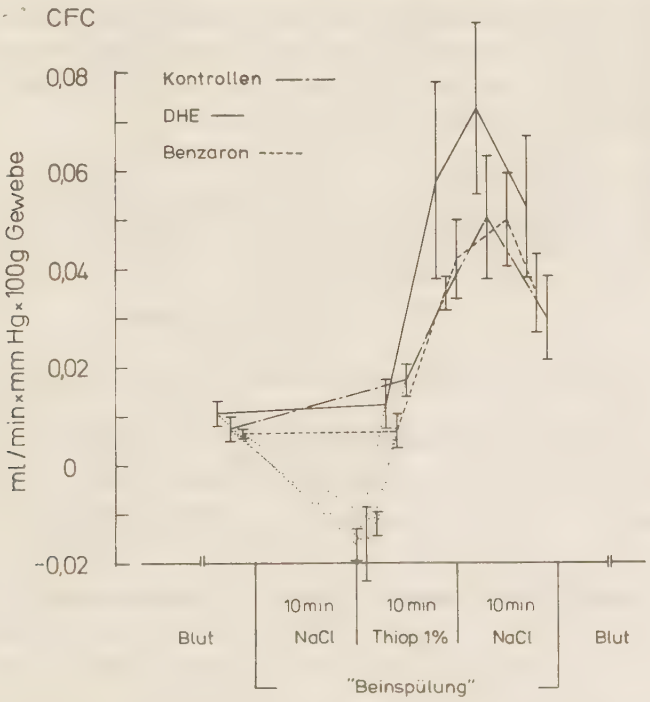

Abb. 6 : Änderung des CFC während der Beinspülung. Die durch Punkte verbundenen Werte lassen sich nur bedingt auf eine Änderung des CFC zurückführen.

1.3 *Zustand nach der Beinspülung im Ödem*

a) Präkapillärer Widerstand ($R_{präcap.}$)

Verglichen wurden die gemittelten Werte vor der Beinspülung mit den am Ende des Versuches aufgezeichneten Werten. Dabei kam es zwar bei den Kontrollversuchen mit Thiopental 1 % zu einer leichten Erhöhung des präkapillären Widerstandes, die aber wie auch bei den Versuchsreihen mit DHE und Benzaron nicht signifikant war.

b) CFC

Die Werte vor der Spülphase und nach der Beinspülung bei normaler Perfusion mit Blut wurden gemittelt und miteinander verglichen. Dabei zeigte es sich, daß es bei den Kontrollversuchen mit Thiopental 1 % zur stärksten signifikanten Erniedrigung des CFC gekommen war. Weniger ausgeprägt, aber dennoch signifikant war die Erniedrigung bei den Versuchen mit DHE, ohne statistische Relevanz hingegen blieb der Rückgang des CFC bei den Versuchen mit Benzaron (Abb. 6 und Tab. 3).

Tab. 3 : Änderung des CFC.
CFC vor (A) und nach der Beinspülung im Ödem (Ö).
Δ%: Änderung in % bezogen auf den Ausgangswert.
± : Standarderror

	CFC $\frac{ml}{min \cdot 1mm\,Hg \cdot 100\,g\,Gewebe}$		
	A	Ö	Δ%
Kontrollen	0,0075 ± 0,0018	0,0005 ± 0,0012	- 69,13 ± 17,51
		p < 0,01	
DHE	0,0105 ± 0,0024	0,0044 ± 0,0008	- 36,34 ± 27,94
		p < 0,05	
Benzaron	0,0067 ± 0,0009	0,0034 ± 0,0014	- 9,09 ± 39,33
		n. s.	

c) Isogravimetrischer Kapillardruck und postkapillärer Widerstand

Der mittlere Kapillardruck im isogravimetrischen Zustand war, wie es die Abbildung 7 zeigt, im Ödem zwar höher als vor der Spülung des Beines, doch war diese Erhöhung nicht signifikant.

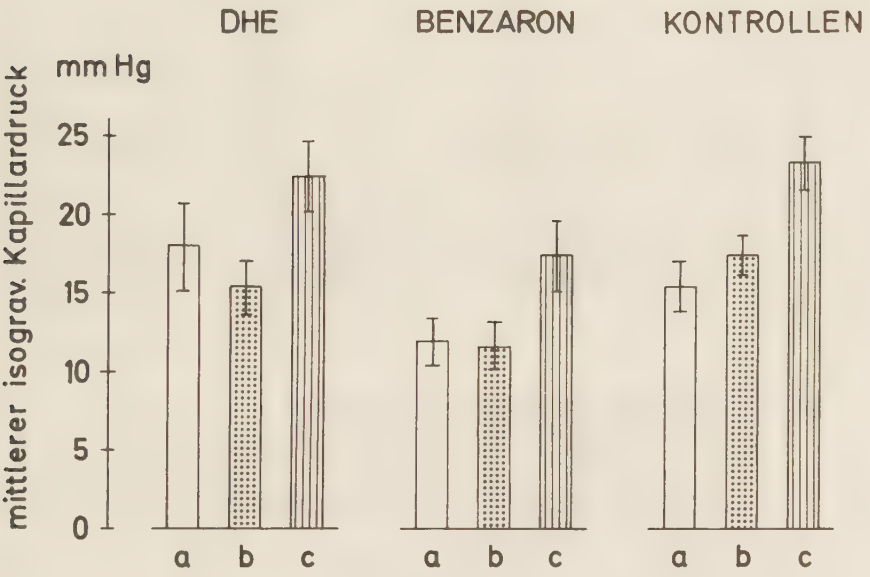

Abb. 7 : Änderung des mittleren isogravimetrischen Kapillardrucks:

a) vor der Gabe von DHE oder Benzaron
bzw. am Beginn des Versuches bei den Kontrollen,
b) nach der Gabe von DHE oder Benzaron
bzw. in einem zeitlich entsprechenden Abstand bei den Kontrollen,
c) nach der Beinspülung.

Mittelwerte und Standarderror.

Da der isogravimetrische Kapillardruck in Zusammenhang mit dem postkapillären Widerstand ($R_{postc.}$) steht, sollen an dieser Stelle die Veränderungen dieser Meßgröße dargestellt werden (Abb. 8 und Tab. 4).

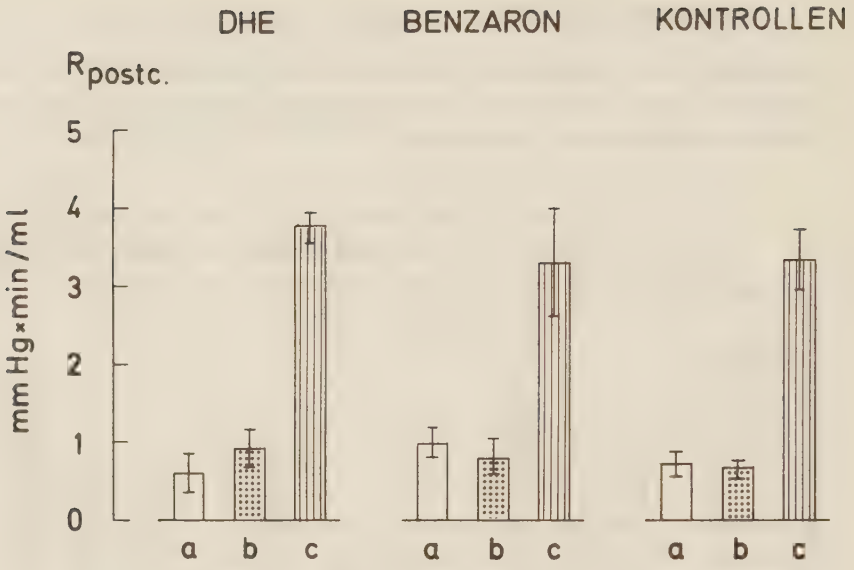

Abb. 8 : Änderung des postkapillären Widerstandes:
a) vor der Gabe von DHE oder Benzaron
bzw. am Beginn des Versuches bei den Kontrollen,
b) nach der Gabe von DHE oder Benzaron
bzw. in einem zeitlich entsprechenden Abstand bei den Kontrollen,
c) nach der Beinspülung.
Mittelwerte und Standarderror

Tab. 4 : Änderung des postkapillären Widerstandes:
A: Ausgangswert (vor der Beinspülung)
Ö: Wert im Ödem (nach der Beinspülung)
± Standarderror

	$R_{postc.}$ $\frac{mm\,Hg \cdot min}{ml}$	
	A	Ö
Kontrollen	0,6500 ± 0,0700	3,325 ± 0,4093
	p < 0,001	
DHE	0,9300 ± 0,2000	3,7800 ± 0,3600
	p < 0,01	
Benzaron	0,8024 ± 0,2114	3,3130 ± 0,6219
	p < 0,01	

Auf die Schwierigkeit der Lokalisierung und der Bestimmung des postkapillären Widerstandes wurde bereits hingewiesen. Dieser wurde über den Kapillardruck und die Stromstärke nach folgender Gleichung berechnet:

$$R_{ven} = \frac{P_{vE} - P_{vA}}{I}$$

R_{ven} = postkapillärer Widerstand
P_{vE} = venöser Einflußdruck
P_{vA} = venöser Ausflußdruck
I = Stromstärke

Der venöse Einflußdruck konnte nicht gemessen werden. Statt dessen wurde der effektive Kapillardruck verwendet, der über die „Zero-flow"-Technik bestimmt wurde. Auf diese Weise ging auch ein Teil des kapillären Widerstandes in den postkapillären Widerstand ein. Deshalb können nur dann Änderungen des postkapillären Widerstandes vollständig auf diesen bezogen werden, wenn sich der kapilläre Widerstand nicht ändert.

d) Venenvolumen

Auf das Venenvolumen vor und nach Gabe des DHE bzw. des Benzaron wurde bereits eingegangen. Es war keine Änderung nach Gabe dieser beiden Substanzen aufgetreten.

Bedeutend hingegen ist die Verringerung des Venenvolumens im Ödem.

Als Ausgangsvolumen diente das Volumen, das nach der Gabe des DHE bzw. Benzaron vor dem Beginn der Beinspülung gemessen wurde. Wie vor der Spülung wurde auch im Ödem die Messung bei einem venösen Ausflußdruck von 20 mm Hg vorgenommen und das Volumen bei 10 mm Hg daraus berechnet. Nach Wiederanschluß des Hinterbeins an die normale Perfusion mit Blut wurde möglichst zweimal ein Auslauf durchgeführt, und die beiden Werte wurde gemittelt. Alle Volumina wurden auf 100 g Gewebe bezogen.

Es zeigt sich, daß bei allen drei Versuchsreihen das Venenvolumen sowohl bei 10 als auch bei 20 mm Hg signifikant erniedrigt war, weniger ausgeprägt bei den Thiopental/Benzaron-Versuchen; aber auch hier war die Volumenverminderung signifikant (Abb. 9 und Tab. 5).

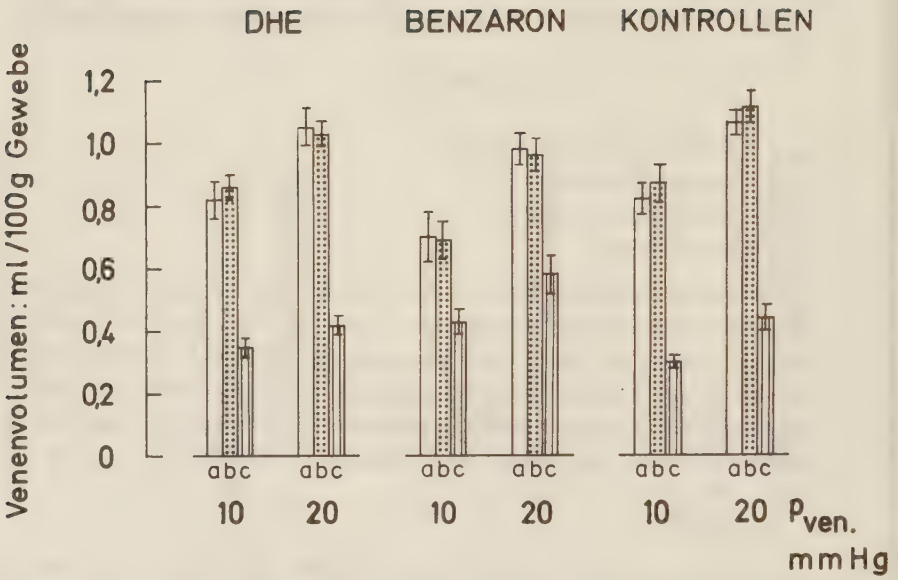

Abb. 9 : Änderung des Venenvolumens:

a) vor Gabe des DHE oder Benzaron
bzw. am Beginn des Versuches bei den Kontrollen,
b) nach Gabe von DHE oder Benzaron
bzw. in einem zeitlich entsprechenden Abstand bei den Kontrollen,
c) nach der Beinspülung.

Mittelwerte und Standarderror

Tab. 5 : Änderung des Venenvolumens im Ödem

A: Ausgangsvolumen
Ö: Volumen im Ödem (nach der Beinspülung)
Δ%: Änderung in % bezogen auf den Ausgangswert
± Standarderror

	Venenvolumen ml / 100 g Gewebe:		10 mm Hg
	A	Ö	Δ%
Kontrollen	0,87 ± 0,06	0,30 ± 0,01	- 63,7 ± 3,5
	p < 0,001		
DHE	0,86 ± 0,03	0,35 ± 0,02	- 59,19 ± 3,65
	p < 0,001		
Benzaron	0,69 ± 0,06	0,43 ± 0,04	- 36,0 ± 3,0
	p < 0,05		
	Venenvolumen ml / 100 g Gewebe:		20 mm Hg
	A	Ö	Δ%
Kontrollen	1,11 ± 0,05	0,44 ± 0,04	- 58,61 ± 4,85
	p < 0,001		
DHE	1,04 ± 0,04	0,42 ± 0,02	- 58,95 ± 4,04
	p < 0,001		
Benzaron	0,96 ± 0,05	0,58 ± 0,06	- 39,45 ± 4,89
	p < 0,01		

2. Flüssigkeits- und Proteingehalt

Über eine Verschiebung von Eiweiß aus der Blutbahn in das Interstitium des umgebenden Gewebes gab die schon eingangs beschriebene Technik der Eiweißmarkierung mit Evansblue Auskunft. Auf diese Methode und die Bestimmung des Feucht- und Trockengewichts der Haut und des Muskelgewebes stützten sich auch die Aussagen über eine Erhöhung der Kapillarpermeabilität für Eiweiße und Flüssigkeit, die als Ödemflüssigkeit in das interstitielle Bindegewebe der Haut und des Muskels übertrat.

Verglichen wurden die Differenzen der Werte aus dem Ödem- und Kontrollbein, wobei die Versuche, bei denen vor der Spülung DHE bzw. Benzaron gegeben wurde, in Beziehung zu den sogenannten Kontrollversuchen (Thiopental 1%) gesetzt wurden.

Die Ergebnisse, die alle auf 1 g Trockengewicht bezogen wurden, wurden in zwei Meßgrößen zusammengefaßt:

a) ml Ödemflüssigkeit / g Trockengewicht:
   Das ist die effektive Menge Ödemflüssigkeit, die sich aus dem unterschiedlichen Wassergehalt des Ödem- und des Kontrollbeins ergab.
b) Δmg Protein / g Trockengewicht:
   Das ist die Menge Protein, die sich durch den unterschiedlichen Gehalt an Protein im Ödem- und im Kontrollbein bestimmen ließ.

Flüssigkeitsgehalt

Die Werte der drei Versuchsgruppen wurden gemittelt und die Ergebnisse der Versuche mit DHE und Benzaron den Kontrollversuchen gegenübergestellt.

Sie ließen jedoch weder in der Haut noch im Muskel auf einen gegenüber den Kontrollversuchen erniedrigten Flüssigkeitsgehalt schließen. Kein Wert war signifikant erniedrigt; hingegen war bei den Versuchen mit DHE sogar mehr Ödemflüssigkeit im Muskelgewebe vorhanden als in den Versuchen der Kontrollgruppe. Bedeutend war diese Erhöhung jedoch nicht (Tab. 6).

Tab. 6 : Gehalt an Ödemflüssigkeit in Haut- und Muskelgewebe.
Mittelwerte und Standarderror

Haut	ml Ödemflüssigkeit / g Trockengewicht		
Kontrollen	0,5749 ± 0,1285	DHE	0,3304 ± 0,1185
	n. s.		
Kontrollen	0,5749 ± 0,1285	Benzaron	0,3293 ± 0,0730
	n. s.		

Muskel	ml Ödemflüssigkeit / g Trockengewicht		
Kontrollen	0,5214 ± 0,0489	DHE	0,5895 ± 0,1204
	n. s.		
Kontrollen	0,5214 ± 0,0489	Benzaron	0,4552 ± 0,0437
	n. s.		

Proteingehalt

Die Gegenüberstellung der Werte erfolgte auf die gleiche Weise wie bei der Darstellung der Werte des Flüssigkeitsgehaltes. Dabei war der Proteingehalt der Benzaron-Gruppe gegenüber der Kontrollgruppe deutlich erniedrigt. Alle anderen Werte zeigten keinen signifikanten Unterschied. Der Proteingehalt des Haut- und Muskelgewebes war bei der DHE-Gruppe höher als bei den Kontrollversuchen, aber nicht signifikant (Tab. 7).

Kolloidosmotischer Druck (KOD)

Der KOD wurde wie beschrieben mit einem modifizierten Hansen-Osmometer gemessen.
Verglichen wurden die Werte vor der Spülung, d. h. die Werte am Beginn des Versuches und nach der Gabe des Farbstoffs Evansblue, mit den Werten, die man am Ende des Versuchs im Ödem erhielt.

Während es bei den Thiopental-Kontrollversuchen und den Versuchen mit DHE zu einer signifikanten Erniedrigung des KOD im Ödem kam, war dies bei den Thiopental/Benzaron-Versuchen nicht der Fall (Tab. 8).

Tab. 7 : Gehalt an Protein in Haut- und Muskelgewebe.
Mittelwerte und Standarderror

	Haut	Δmg Protein / g Trockengewicht		
Kontrollen	0,5936 ± 0,5311		DHE	1,9622 ± 0,6962
		n. s.		
Kontrollen	0,5936 ± 0,5311		Benzaron	0,4610 ± 0,5816
		n. s.		
	Muskel	Δmg Protein / g Trockengewicht		
Kontrollen	6,6321 ± 0,9144		DHE	6,6450 ± 1,6694
		n. s.		
Kontrollen	6,6321 ± 0,9144		Benzaron	2,8799 ± 1,0545
		$p < 0,05$		

Tab. 8 : Änderung des kolloidosmotischen Druckes (KOD)

A: vor der Beinspülung
Ö: nach der Beinspülung im Ödem
±: Standarderror

	KOD		
	A		Ö
Kontrollen	15,8750 ± 0,4546		13,4500 ± 0,6561
		$p < 0,01$	
DHE	16,8406 ± 0,3402		14,7500 ± 0,8022
		$p < 0,01$	
Benzaron	15,5625 ± 0,5474		15,3636 ± 1,0024
		n.s.	

VI. DISKUSSION DER ERGEBNISSE

1. Kreislaufparameter

1.1 *Vor der Perfusion des NaCl und Thiopental*

Thiopental/DHE:

Keine relevante Änderung der Pulsfrequenz, des mittleren Blutdrucks und des Perfusionsdrucks im Sinn einer Vasokonstriktion nach der Gabe einer vergleichbaren Dosis DHE (20 µg / kg KG) stellte auch Manz (1974) unter gleichen Versuchsbedingungen fest.
Eine leichte Abnahme des präkapillären Widerstandes bei einer Dosis von 15 µg / kg KG beschrieb Mellander (1970). Er verglich diese Erscheinung mit der ebenfalls dosisabhängigen Wirkung des Adrenalins auf die Widerstandsgefäße der Muskulatur.
Einen ebenfalls unveränderten CFC nach Gabe verschiedener Dosen DHE und bei unterschiedlichen Versuchsbedingungen fanden verschiedene Autoren (Manz 1974, bei 20 µg / kg u.a., Owen 1972, Mellander und Nordenfelt 1970, bei 15 µg / kg).
DHE hatte demnach bei der angewandten Dosis keinen Einfluß auf die kapilläre Austauschfläche (Mellander und Nordenfelt 1970, Owen und Stürmer 1971).
Der postkapilläre Widerstand bei 10, 20 und 100 µg DHE / kg war auch in den Untersuchungen von Manz (1974) unverändert. Die Beobachtung, daß sich das Venenvolumen - wenn auch bei 30 µg / kg und in nur geringfügigem Maß - um ca. 5 % verringerte (Manz 1974), ließ sich nicht wiederholen.

Zusammenfassend läßt sich sagen, daß sich die erzielten Ergebnisse mit den Beobachtungen anderer Untersucher decken, wobei es auf Grund der angewandten geringen Dosis zu keiner der vielen bei DHE beschriebenen und bekannten Wirkungen im prä- und postkapillären Bereich kam.

Thiopental/Benzaron:

Die Wirkungen des Benzaron auf den Kreislauf sind sehr gering. Diese Feststellung auf Grund der vorliegenden Ergebnisse steht in Einklang mit den

Aussagen anderer Autoren. Beschrieben wurde lediglich ein mäßiger und vorübergehender Blutdruckabfall beim chloralosenarkotisierten Hund nach einer Dosis von 1 - 10 mg / kg und eine sehr leichte Abnahme der Herzfrequenz bei 10 - 20 mg / kg (Deltour et al. 1964).
Die Bedeutung des Benzarons liegt auch nicht in seiner Beeinflussung des Kreislaufs, sondern in seiner Wirkung gegenüber Noxen, welche die Kapillarresistenz und die Kapillarpermeabilität betreffen. Darauf wird später Bezug genommen.

1.2 *Während der Beinspülung*

a) Präkapillärer Widerstand ($R_{präc.}$)

Eine Mitwirkung von DHE und Benzaron an der Erhöhung des präkapillären Widerstands ließ sich ausschließen, da einmal die Gabe der beiden Substanzen auch früher nicht zu einer Veränderung dieses Wertes geführt hatte und zum anderen die Erhöhung während der Beinspülung in allen drei Versuchsgruppen gleich groß war (s. Tab. 1 und Abb. 4).
Die Erhöhung des Widerstandes wurde vielmehr durch die Freisetzung von Noradrenalin durch Thiopental aus Speichern in der Gefäßwand oder deren Nähe verursacht (Burn und Hobbs 1959), die zu einer Kontraktion vor allem der Arteriolen und Metarteriolen führte, in denen sich die Veränderungen des präkapillären Widerstandes vollziehen. Auch eine Tonuserhöhung der „präkapillären Sphinkter", die als glatter Muskel die Einströmöffnungen der Kapillaren umgeben sollen, wird diskutiert (Zweifach 1961, Wagenbauer 1979). Allerdings ist das Vorhandensein solcher präkapillären Sphinkter umstritten (Hammersen 1971).
Eine Kontraktion arterieller Gefäße nach Gabe von Thiopental beschrieben auch Kinmoth und Shepherd (1959).
Mit der genannten Noradrenalinfreisetzung hängt auch der anfängliche Anstieg des Volumens im Überlaufgefäß zusammen (Tab. 2). Noradrenalin führt neben einer Kontraktion der präkapillären Gefäße auch zu einer aktiven Kontraktion der venösen kapazitativen Gefäße, wo die Innervation eine konstriktorische ist, die aber unter Ruhebedingungen keine entscheidende Rolle für die Kreislaufregulation spielt. Infolge der hämodynamischen Gegebenheiten wirken sich Änderungen der venösen Gefäßweite weniger in Widerstandsänderungen als vielmehr in Volumenverschiebungen aus (Mellander und Johansson 1968).

Auf die zeitliche Begrenzung der Kontraktionsphase, die bei den vorliegenden Versuchen 4 - 6 min dauerte, weist auch Böhmer (1962) hin. Er sieht in der Kontraktion bzw. in dem Spasmus der arteriellen Gefäße eine wichtige Ursache der schädigenden Wirkung des Thiopentals.

Für den unterschiedlich starken Anstieg des Volumens im Überlaufgefäß ist die einigen biogenen Aminen gegenüber bekannte und beschriebene antagonistische Wirkung des Benzarons verantwortlich, die auch das Noradrenalin einschließt. Sie führte zu einer Abschwächung der kontrahierenden Wirkung des Noradrenalins (Chaillet et al. 1970, Charlier 1975).

Bei den Thiopental/DHE-Versuchen hingegen ist der Aussagewert des geringeren Anstiegs im Überlaufgefäß fraglich: Die Volumenbewegung in den vier Versuchen, in denen es wie beschrieben zweimal zu einem Anstieg und zweimal zu einem Abfall des Flüssigkeitsspiegels zu Beginn der Thiopentalperfusion gekommen war, war zu uneinheitlich.

b) CFC

Die Erniedrigung des CFC zu Beginn der Beinspülung ließ sich auf eine Tonuszunahme der sog. präkapillären Sphinkter zurückführen (Wagenbauer 1979). Diese Erniedrigung des CFC betraf alle Versuche gleichermaßen, was durch die fehlende Beeinflussung des CFC durch DHE und Benzaron vor der Beinspülung auch zu erwarten war. Vorausgesetzt wurde, daß während der Anstiegsphase des Volumens im Überlaufgefäß die schädigende Wirkung des Thiopental noch nicht eingetreten war und deshalb noch keinen Einfluß auf den CFC ausüben konnte.

Durch die Erhöhung des „Sphinktertonus" wurde ein Teil der Kapillaren stark verengt und die kapilläre Austauschfläche verkleinert; als Folge davon nahm der CFC ab.

Mellander und Nordenfelt (1970) stellten in einer Untersuchung der Noradrenalinwirkung auf den CFC allerdings fest, daß es zumindest in den von ihnen verwendeten Dosen zu keiner Beeinflussung der kapillären Austauschfläche und der Kapillarpermeabilität kam.

Der Anstieg der Volumenkurve ist jedoch vor allem auf die Venenreaktion zurückzuführen (Wagenbauer 1979), weniger auf die Erniedrigung des CFC.

Die gestrichelten Linien in Abbildung 6 weisen darauf hin, daß die in diesem Zeitabschnitt errechneten CFC-Werte nur bedingt mit der tatsächlichen Situation übereinstimmen. Der Flüssigkeitsaustausch war zwar verändert, aber das Ausmaß nicht klar bestimmbar.

Auf den Anstieg der Volumenkurve folgte ein anhaltender Abfall. Dafür gibt es folgende Gründe:

1. Eine übersteigerte Dehnung der Gefäße durch Thiopental (Burn und Hobbs 1959, Böhmer und Rügheimer 1962, Wiedeman et al. 1977) nach der vorausgehenden Konstriktion durch Noradrenalinfreisetzung, die sich sowohl auf das Venenvolumen auswirkte als auch zu einer Abnahme des Tonus der präkapillären Gefäße führte. Nach Kinmoth (1959) dauert diese Reaktion nur 1 Minute, weshalb die jetzt beginnende Erhöhung des CFC nur zu einem ganz geringen Teil damit erklärbar ist (Wagenbauer 1979).
2. Ein Nachlassen der Noradrenalinwirkung.
3. Die schädigende Wirkung des Thiopentals, die zu einer Erhöhung der Kapillarpermeabilität und damit zu einer Erhöhung des CFC führte.

Allgemein gilt jedoch, daß der während der Beinspülung errechnete CFC nur eine Vorstellung über den zeitlichen Ablauf zu Beginn der Ödementstehung vermittelt.

Am Ende der Spülphase, nach ca. 30 min, wirkte sich bereits der mit der Ödemausbildung steigende hydrostatische Gewebedruck auf die Filtration aus. Deshalb geben die letzten Werte der Kurven in Abbildung 6 keine verbindliche Aussage mehr über den tatsächlichen CFC.

1.3 *Nach der Beinspülung im Ödem*

a) Präkapillärer Widerstand ($R_{präc.}$)

Die Zunahme des präkapillären Widerstandes deutet darauf hin, daß der Bluttransport bei Perfusionskonstanz erschwert ist: durch eine Einengung der Blutgefäße auf Grund von Wandverdickungen (Böhmer und Rügheimer 1962, Wiedeman et al. 1977) und die Erhöhung des hydrostatischen Gewebedruckes in der Umgebung der Blutgefäße (Wagenbauer 1979) durch das Ödem. Allerdings war es bei keiner der Versuchsreihen weder zu einer deutlichen noch zu einer unterschiedlichen Erhöhung des präkapillären Widerstandes gekommen.

b) CFC

Da die Bestimmung des CFC mit der beschriebenen Methodik normale, d.h. physiologische Filtrationsverhältnisse voraussetzte, diese jedoch im entstandenen Ödem nicht mehr gegeben waren, kommt den nach der Spülung gemessenen CFC-Werten nur noch ein geringer Aussagewert hinsichtlich der tatsächlichen Veränderungen der Kapillarpermeabilität und der Größe der kapillären Austauschfläche zu.

Die im Ödem entstandene Erhöhung des Gewebedruckes vor allem der Muskulatur ist dabei als Hauptursache für die Behinderung der Filtration anzusehen. Doch da die Filtration nicht in allen Versuchsgruppen gleich stark behindert war, läßt sich aus der unterschiedlichen CFC-Veränderung etwas über das Ausmaß des Ödems sagen.

So läßt sich die wenn auch nur im Vergleich zu den Thiopental-Kontrollversuchen und den Thiopental/DHE-Versuchen relativ geringere Abnahme des CFC in den Thiopental/Benzaron-Versuchen mit der bekannten kapillarstabilisierenden und kapillarresistenzsteigernden Wirkung des Benzaron erklären (Deltour et al. 1963, Deltour et al. 1965). Diese Wirkung führt demnach zu einer Abschwächung der durch Thiopental verursachten Schädigung und Steigerung der Kapillarpermeabilität. Sie kann auch als zeitliche Verzögerung der Ödemausbildung verstanden werden, die den Filtrationskoeffizienten weniger schnell absinken läßt als bei den beiden anderen Versuchsgruppen.

c) Isogravimetrischer Kapillardruck

Die Messung des mittleren Kapillardrucks im isogravimetrischen Zustand war neben der Messung des CFC der zweite Parameter, mit dem sich ein Bild über die veränderte Permeabilität der Kapillaren machen ließ. Sie beruht letztlich in der Angleichung des effektiven hydrostatischen Drucks an den effektiven kolloidosmotischen Druck der Kapillaren, der sich analog dem hydrostatischen Druck aus der Differenz des KOD der Kapillaren und der interstitiellen Flüssigkeit ergibt. Im Ödem stieg dieser effektive mittlere Kapillardruck, bei dem sich Filtration und Reabsorption das Gleichgewicht hielten, in allen Versuchen an, jedoch nicht signifikant und ohne größeren Unterschied der einzelnen Versuche untereinander (s. Abb. 1).

Voraussetzung für die Erklärung der Veränderung des mittleren Kapillardrucks aus hämodynamischen Gründen ist eine Konstanz des kolloidosmotischen Druckgradienten zwischen Blut und Gewebe. Diese Voraussetzung bestand im Ödem jedoch nicht mehr (s. Tab. 8). Mit der Veränderung des KOD im Blut hatte sich auch der Gradient zwischen Blut und Gewebe geändert. Aus diesem Grund und besonders dadurch, daß sich Veränderungen des KOD im Bindegewebe und mögliche Veränderungen des Haut- und Muskelgewebes selbst, die Einfluß nehmen auf den extravasalen KOD und den hydrostatischen Gewebedruck, nur unzureichend bestimmen lassen, sind die Ursachen, die zu einer Erhöhung des mittleren Kapillardrucks führten, nur abzuschätzen: ein erhöhter hydrostatischer Gewebedruck, die genannten Veränderungen des kolloidosmotischen Druckgradienten zwischen Blut und Gewebe und Änderungen des postkapillären Widerstandes, von dem der mittlere Kapillardruck bei strömungskonstanter Perfusion abhängt.

Eine genauere Beurteilung der Permeabilitätsänderung ließ demnach auch die Messung des mittleren Kapillardrucks nicht zu.

d) Postkapillärer Widerstand und Venenvolumen

Tabelle 4 und Abbildung 2 zeigen, daß der postkapilläre Widerstand in den drei Versuchsreihen signifikant anstieg, am deutlichsten bei den Kontrollversuchen.

Bekanntlich umfaßt die Bestimmung des postkapillären Widerstandes den Bereich vom Überlaufgefäß bis zur Mitte der Kapillaren, so daß auch Widerstandsänderungen etwa der Hälfte des Kapillargebietes zum Ausdruck gebracht werden. Deshalb läßt sich eine Änderung des postkapillären Widerstand-Wertes nur dann auf den postkapillären Gefäßbezirk, vor allem die Venulen, beschränken, wenn der CFC sich nicht ändert (Nedopil et al. 1974). Dies war aber nicht der Fall und nach der Thiopentalperfusion auch nicht zu erwarten. Es sei jedoch noch einmal auf die beschränkte Aussagekraft des CFC im Ödem hingewiesen.

Der isogravimetrische Kapillardruck, der ebenfalls einen Hinweis auf den „Ort" der Widerstandsänderung gibt, war zwar im Ödem erhöht, aber nicht so deutlich, daß vor allem im kapillären Bereich die Ursache dieser doch sehr großen Widerstandserhöhung hätte liegen können.

Vielmehr hing diese Erhöhung mit der ebenso deutlichen Erniedrigung des Venenvolumens zusammen, die lediglich bei den Thiopental/Benzaron-Versuchen etwas abgeschwächt war (s. Tab. 5 und Abb. 3). Diese starke Abnahme des Volumens sowohl bei 10 als auch bei 20 mm Hg war die Folge der Flüssigkeitsaufnahme des Haut- und Muskelgewebes. Durch diese und gefördert durch die infolge des Muskel- und Hautödems angespannte Haut, die als Manschette die Ausdehnung des Gewebes begrenzte, kam es zu einer Zunahme des extravasalen Drucks und damit zu einer Komprimierung vor allem der kapazitativen Venen, die im Muskelgewebe verlaufen und durch das Ödem zusammengedrückt worden waren.

Eine Gefäßschädigung, welche die Elastizität auch der Venen veränderte und zu einer Störung der venösen Vasomotorik führt (Wiedeman et al. 1977), ist ebenfalls mit anzuführen, spielte aber auf Grund der strömungskonstanten Perfusion keine entscheidende Rolle.

So ist sowohl für die Erhöhung des postkapillären Widerstandes als auch für die Erniedrigung des mobilisierbaren Venenvolumens schließlich der veränderte Gewebedruck verantwortlich zu machen, zu dem das Ödem führte.

Die vergleichsweise geringere Abnahme des Venenvolumens bei den Benzaronversuchen läßt sich auf die bereits beschriebene kapillarstabilisierende Wirkung des Benzarons zurückführen. Zum Zeitpunkt der Venenvolumenbestimmung zumindest war das Ödem weniger ausgeprägt, als dies bei den anderen Versuchen der Fall war.

2. Flüssigkeits- und Proteingehalt

Der Grad der Schädigung durch Thiopental hängt von dessen Konzentration und der verabreichten Menge ab. In Betracht gezogen werden auch die Geschwindigkeit der Injektion und die Anwesenheit eines ausreichenden Kollateralkreislaufes (Kinmoth und Shepherd 1959, Böhmer und Rügheimer 1962, Meyer und Theobald 1963, Wiedeman et al. 1977). Die Versuche zur Erforschung und Erklärung der schädigenden Wirkung des Thiopental wurden fast ausschließlich an normal durchbluteten Gefäßen durchgeführt. Dabei war die Konzentration der Thiopentallösung mit 2,5 - 10 % viel höher als in den vorliegenden Versuchen mit 1 %. Allerdings kamen auch viel geringere Mengen,

etwa 0,05 - 0,1 g (Böhmer 1962, mit max. 0,35 g) zur Anwendung. In unseren Versuchen hingegen betrug die durchschnittliche Menge Thiopental 0,43 g, die zudem 10 min lang auf die arteriellen und venösen Blutgefäße einwirken konnte. Auf dieser langen Einwirkdauer und dem Fehlen eines Verdünnungseffektes durch Blut beruht auch die verhältnismäßig stark schädigende Wirkung der 1%igen Thiopentallösung.

Einige der Theorien, welche die nach intraarterieller Applikation auftretenden Erscheinungen wie Ischämie, Ödem oder Gangrän zu erklären suchen, setzen daher die Anwesenheit von Blut voraus: die Ausfällung von Thiopentalkristallen nach Kontakt mit Blut, die zur Verstopfung der kleinen Blutgefäße führt (Waters 1966, Brown et al. 1968), Spasmus und Thrombenbildung nach Schädigung der Arterienwände, Blutplättchenaggregationen, die zur Verlegung der kleinen Blutgefäße führen (Wiedeman et al. 1977).

Es scheint aber doch Einigkeit darüber zu herrschen, daß die Schädigung der Arterienwand nach Kontakt mit Thiopental der erste Schritt des nachfolgenden Prozesses mit Ischämie und Ödembildung ist. Die stets auftretende arterielle Vasokonstriktion und der kurz andauernde Spasmus hingegen wurden als Ursache der Folgeschäden für nicht ausreichend erklärt (Kinmoth und Shepherd 1959, Wiedeman et al. 1977).

Bei unserer Art der Thiopentalapplikation muß der direkte Kontakt mit der Gefäßwand der erste Schritt der Schädigung gewesen sein. Auf eine solche direkte Wirkung haben verschiedene Autoren hingewiesen (Cohen 1948, Burn und Hobbs 1959, Böhmer und Rügheimer 1962, Meyer und Theobald 1963),

Nach Kontakt des Thiopental mit der Gefäßwand kommt es zu Endothelläsionen, in deren Folge auch Schäden im subendothelialen Bereich und ein Ödem der Media der größeren Gefäße auftreten. Im Kapillargebiet kommt es zu schweren Stoffwechselstörungen und zu einer Erhöhung der Kapillarpermeabilität. Diese bewirkt, daß Flüssigkeit und Eiweiß aus den Gefäßen austreten. Das war auch in unseren drei Versuchsgruppen der Fall.

Was die Kontrollversuche mit Thiopental betrifft, stimmten die erzielten Ergebnisse mit denen von Wagenbauer (1979) überein. Auch er kam bei seinen Versuchen zu der Beobachtung, daß der Ödemflüssigkeitsgehalt bei 1%igem Thiopental in der Haut gegenüber der Muskulatur geringfügig erhöht war

(s. Tab. 6). Ansonsten war das Ödem in allen drei Versuchsreihen im Muskel stärker ausgeprägt als in der Haut, besonders was den Eiweißübertritt angeht (s. Tab. 6 und 7).

Die Ursache dafür konnte zum einen in einer Umverteilung des Blutstromes gesehen werden. Infolge der Freisetzung von Noradrenalin durch Thiopental veränderte sich wegen der ungleichen Reaktionen der Blutgefäße die Blutdurchströmung, und deshalb gelangte eine geringere Menge Thiopental in die Haut. Von einem solchen Umverteilungsphänomen schreiben auch Kirsch (1967) und Remien (1974). Zum anderen bestand die Möglichkeit, daß auch das Thiopental allein die mengenmäßig konstante Durchblutung veränderte. Wahrscheinlicher, jedoch noch unbewiesen, ist es, daß das Ödem in der Haut an und für sich schon immer schwächer entwickelt ist als im Muskel (Felix 1978).

Was den Flüssigkeitsaustritt anging, waren zwischen den drei Versuchsgruppen keine signifikanten Unterschiede in der Ödemausbildung festzustellen (s. Tab. 6). Das DHE dürfte in seiner Wirkung als Vasokonstringens in der Haut hinsichtlich der unterschiedlich großen Flüssigkeitsmenge in Haut und Muskel nicht in Erscheinung getreten sein. So setzten weder Banzaron noch DHE den Flüssigkeitsübertritt deutlich herab.

Beim Proteinübertritt hingegen gab es einen signifikanten Unterschied: Bei den Thiopental/Benzaron-Versuchen fand sich im Muskelödem bedeutend weniger Eiweiß als in den Kontrollversuchen (s. Tab. 7). Diese Beobachtung korrelierte gut mit dem kaum veränderten KOD im Ödem derselben Versuchsreieh (s. Tab. 8), eine Meßgröße, die bei der Berechnung des Eiweißübertritts mit einbezogen worden war. Diese Wirkung war dem Benzaron zuzuschreiben.

Wo der genaue Angriffspunkt dieses Pharmakons im Kapillargebiet liegt, ist bisher nicht bekannt, aber es lassen sich mehrere Gründe für seine antiödematöse Wirkung nennen:

1) Steigerung der Kapillarresistenz:
   Nachdem in Tierversuchen die Kapillarresistenz durch eine bestimmte Diät (Vitamin-P-Mangel) (Charlier et al. 1962) herabgesetzt worden war, nahm sie nach Gabe von Benzaron wieder zu (Deltour et al. 1963, Chaillet et al. 1970, Charlier 1975).

2) Herabsetzung der Hyperpermeabilität
Einer beim Tier hervorgerufenen Hyperpermeabilität der Kapillaren wirkte Benzaron entgegen (Chaillet et al. 1970).

3) Entzündungshemmende Eigenschaften
Bei durch verschiedene Mittel hervorgerufenen generalisierten und lokalen Ödemen führte Benzaron, wenn es vor der Ödemerzugung verabreicht wurde, zu einer Abnahme des Ödems. Diese Eigenschaft erklärt sich wahrscheinlich aus der direkten Wirkung auf die Kapillaren (Chaillet et al. 1970).

4) Antagonistische Wirkung gegen bestimmte biogene Amine
Biogene Amine wie das Histamin und Bradykinin spielen bei der Erhöhung der Gefäßdurchlässigkeit eine wichtige Rolle. Besonders diesen beiden Aminen gegenüber wirkt Benzaron zumindest in vitro antagonistisch (Chaillet et al. 1970, Charlier 1975).

Auf Grund dieser Eigenschaften des Benzarons kam es unter den beschriebenen Bedingungen zu einer teils signifikanten, teils angedeuteten Verminderung des durch Thiopental hervorgerufenen Ödems.

Eine dem Benzaron vergleichbare ödemprophylaktische Wirkung des DHE ist nicht bekannt, vielmehr entfaltet dieses Pharmakon seine Möglichkeiten mehr auf hämodynamischem Gebiet. Eine eventuell mögliche Abnahme des Ödems in der Haut auf Grund der venenkonstriktorischen Wirkung des DHE ließ sich ebenfalls nicht nachweisen. Es kam also durch DHE zu keiner Verminderung des Ödems.

VII. ZUSAMMENFASSUNG

Die Versuche wurden am perfundierten rechten Hinterlauf der Katze in Chloralosenarkose durchgeführt. Das linke Bein diente zum Vergleich. Es wurde die Wirkung von intravenös gegebenem DHE und Benzaron gegenüber dem ödemerzeugenden Thiopental, das über die A. femoralis mittels einer Rollenpumpe durch das Katzenbein perfundiert wurde, untersucht.

Da sowohl Blut als auch NaCl- und Thiopentallösungen mit konstanter Stromstärke perfundiert wurden und im arteriellen und venösen Gefäßabschnitt stets eine gleich große Flüssigkeitsmenge weiterbefördert wurde, ließ sich ein Ansteigen oder Abfallen des Volumenspiegels im Überlaufgefäß auf ein Ungleichgewicht in der Filtration oder/und auf Venenreaktionen zurückführen.

CFC, Venenvolumen, mittlerer Kapillardruck und postkapillärer Widerstand wurden vor und nach Gabe des DHE und Benzaron und im Ödem gemessen bzw. berechnet.

Ständig registriert wurden Atem- und Pulsfrequenz, mittlerer Blut- und Perfusionsdruck, Venendruck und Blutvolumen. Während der Thiopentalspülung wurde der CFC berechnet.

Der Flüssigkeitsgehalt im Ödem- und Kontrollbein und die daraus resultierende Menge Ödemflüssigkeit wurde durch Bestimmung des Feucht- und Trockengewichts von Muskel- und Hautproben ermittelt.
Um das Ausmaß des Eiweißübertrittes in das Gewebe zu zeigen, wurde vor der Thiopentalspülung der Farbstoff Evansblue infundiert. Die unterschiedliche Farbstoffkonzentration im Haut- und Muskelgewebe des Ödem- und des Kontrollbeins diente als Maß für den Eiweißübertritt.

Eine Wirkung des DHE und Benzaron auf Kreislaufparameter und Flüssigkeitsaustausch vor der Thiopentalspülung war nicht festzustellen.

Während der Beinspülung mit Thiopental war der CFC erhöht, ebenso stieg der präkapilläre Widerstand an. Doch waren diese Wirkungen in allen drei Versuchsreihen gleich.

DHE zeigte, was Kreislaufparameter und Flüssigkeitsaustausch betrifft, keine das Thiopentalödem beeinflussende Wirkung. Eine Verringerung

des Venenvolumens zu Beginn der Thiopentalspülung war vorhanden, war in ihrem Aussagewert aber fraglich.

Benzaron führte zu einer deutlichen Abschwächung der Venenvolumenverminderung zu Beginn der Thiopentalspülung.

Der CFC-Wert war im Ödem gegenüber dem Ausgangswert bei Benzaron nicht signifikant erniedrigt, doch hat der direkt im Ödem gemessene CFC nur einen geringen Aussagewert.

Das Venenvolumen war nach Benzarongabe im Ödem verhältnismäßig weniger verringert als bei den anderen Versuchen.

Bei allen drei Versuchsgruppen war der postkapilläre Widerstand im Ödem deutlich erhöht.

Der Flüssigkeits- und Eiweißübertritt wurde durch DHE nicht abgeschwächt.

Bei Benzaron war eine deutliche Verminderung des Eiweißübertritts in der Muskulatur zu verzeichnen.

Bei DHE war also keine ödemverringernde Wirkung festzustellen, bei Benzaron war eine solche teilweise vorhanden.

VIII. LITERATURVERZEICHNIS

1. Abdel-Sayed, W.A., F.M. Aboud, M.G. Calvelo
Effect of local cooling
on responsiveness of muscular and cutaneous arteries and veins.
Am. J. Physiol. 219, 1772 - 1778 (1970)

2. Aellig, W.H.
Venentonisierende Wirkung von Ergotalkaloiden,
untersucht an oberflächlichen Handvenen in situ.
Cardiology 61, Suppl. 1, 303 - 308 (1976)

3. Beach, V., B.G.Steinetz
Quantitative measurement of Evans blue space
in the tissues of the rat:
Influence of 5-Hydroxytryptamine antagonists and phenelzine
on experimental inflammation.
J.Pharmacol. 131, 400 - 406 (1961)

4. Binon, F.
Chemie des Benzaron (Fragivix^{R}).
In: Ergebnisse der Angiologie, Bd. 11, 79 - 81, Stuttgart, New York, 1975

5. Böhmer, D., E.Rügheimer
Die Folgen der intraarteriellen Injektion von Barbituraten
und deren Therapie.
Anaesthesist 11, 112 - 113 (1962)

6. Burn, J.H., R.Hobbs:
Mechanism of arterial spasm
following intraarterial injection of thiopentone.
Lancet 1, 1112 - 1115 (1959)

7. Chaillet, F.G., R.Barchewitz, R.Charlier, A.Guilbert, M.Colot, G.Deltour
Propriétés angéiotrophiques, antiinflammatoires et fibrinolytiques
de la benzarone.
Arzneim.-Forsch. (Drug Res.) 20, 358 - 363 (1970)

8. Charlier, R., A.Hosslet, M.Colot
Investigations expérimentales sur la fragilité vasculaire.
Arch.int. Physiol.Biochem. 71, 1 - 45 (1963)

9. Charlier, R.
Wirkung von Fragivix$^{(R)}$
auf die Kapillarfragilität und die Kapillarpermeabilität.
In: Ergebnisse der Angiologie, Bd. 11, 109 - 117, Stuttgart, New York, 1975

10. Cobbold, A., B.Folkow, J.Kjellmer, S.Mellander
Nervous and local chemical control
of pre-capillary sphincters in skeletal muscle
as measured by changes in filtration coefficient.
Acta physiol. scand. 57, 180 - 192 (1963)

11. Cohen, S.M.
Accidental intra-arterial injection of drugs.
Lancet 2, 362 u. 409 (1948)

12. Deltour, G., F.Binon, R.Charlier
Effets de certains dérivés benzofuraniques
sur la fragilité et la perméabilité capillaire.
Arch.int.Pharmacodyn. 145, 356 - 377 (1963)

13. Deltour, G., F.Charlier, F.Binon
Etude pharmacologique et toxicologique
de l'ethyl-2-(hydroxy-4'benzoyl)-3-Benzofuranne.
Arch.int.Pharmacodyn. 154, 94 - 107 (1965)

14. Felix, W.
Strömungsmessung mit Thermistoren.
Naunyn-Schmiedebergs Arch.exp.Path.Pharmak. 244, 254 - 269 (1962)

15. Felix, W.
Frequenzmessung mit Thermistoren.
Naunyn-Schmiedebergs Arch.exp.Path.Pharmak. 246, 484 - 485 (1964)

16. Felix, W., J.Remien, K.Hällfritzsch
Zur Messung von Venenreaktionen im Tierversuch.
Pflügers Arch. 329, 352 - 259 (1971)

17. Felix, W.
Zur Wirkung von O-(β-Hydroxyethyl)-rutosiden
auf die Ödembildung durch Ethoxysklerol und Thiopental
am Hinterlauf der Katze.
In: W.Voelter u. G.Jung (Hrsg.), O-(β-Hydroxyethyl)-rutoside,
experimentelle und klinische Ergebnisse. 93 - 102.
Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg, New York, 1978

18. Hammersen, F., E.Möhring
Der Feinbau der Endstrombahn beim Dextran-Ödem
und deren Beeinflussung durch HR.
Fortschr.Med. 86, 925 - 927 (1968)

19. Hammersen, F.
Anatomie der terminalen Strombahn.
Muster, Feinbau, Funktion.
Urban & Schwarzenberg, München, Berlin, Wien, 1971

20. Hansen, A.T.
A self recording electronic osmometer
for quick, direct measurement of colloid osmotic pressure
in small samples.
Acta physiol. scand. 53, 197 - 213 (1961)

21. Hartmann, H., M.W.Ständer, C.Morgenstern
Tierexperimentelle Untersuchungen
zur Frage der irrtümlichen intraarteriellen Injektion von Narkotika.
Anaesthesist 14, 215 - 218 (1965)

22. Johnson, P.C., K.H.Hanson
Relation between venous pressure and blood volume in the intestine.
Am.J.Physiol. 104, 31 - 34 (1963)

23. Kinmoth, J.B., R.C.Shepherd
Accidental injection of thiopentone into arteries.
Brit.med.J. 2, 914 (1959)

24. Kirsch, K., K.Keller, H.L.Thron
Haut- und Muskelvenendruck in der autoperfundierten Katzenextremität
bei Änderungen des Gefäßtonus.
Pflügers Arch. 294, R 6, Nr. 9 (1967)

25. Kjellmer, J.
The effect of exercise on the vascular bed of skeletal muscle.
Acta physiol. scand. 62, 18 - 30 (1964)

26. Krogh, A.
The anatomy and physiology of capillaries.
Yale Univ. Press, New Haven, 1929

27. Lange, L., M.Echt
Vergleichende Untersuchungen über venentonisierende Pharmaka.
Fortschr. Med. 90, 1161 - 1164 (1972)

28. Laube, L., W.Reichelt, J.O.Arndt
Vergleichende Untersuchung über die Venenwirksamkeit
des ADH-Abkömmlings Ornithin-8-Vasopressin sowie von Dihydroergotamin
am kreislaufgesunden Menschen.
Herz/Kreislauf 9, 295 - 302 (1977)

29. Le Veen, H.H., W.H.Fishman
Combination of Evans blue with plasma protein:
its significance in
capillary permeability studies, blood dye disappearance curves
and its use as a protein tag.
Am.J.Physiol. 151, 2633 (1947)

30. Lorenz, D., F. Reiffer
Die ödemhemmende Wirksamkeit von Aescin und Buphenin
bei cutaner Anwendung am Kaolin-Ödem der Rattenpfote.
Arzneim.-Forsch. (Drug Res.) 17, 1083 - 1084 (1967)

31. Manz, M., W.Felix
Effects of dihydroergotamine (DHE)
on the capacitance and resistance vessels of the cat hindleg
(chloralose anesthesia).
Naunyn-Schmiedeberg's Arch.Pharmacol. 284, Suppl., R62 (1974)

32. Manz, M.
Wirkung von DHE auf Venen und Arterien
im Hinterlauf der Katze in Chloralosenarkose.
Diss. München 1975

33. Mellander, S.
Comparative studies
on the adrenergic neurohumoral control
of resistance and capacitance blood vessels in the cat.
Acta physiol.scand. 50, Suppl. 176 (1960)

34. Mellander, S., B.Öberg, H.Odelram
Vascular adjustments
to increased transmural pressure in cat and man
with special reference to shifts in capillary fluid transfer.
Acta physiol.scand. 61, 34 - 48 (1964)

35. Mellander, S., B.Johansson
Control of resistance, exchange and capacitance functions
in the peripheral circulation.
Pharmacol.Rev. 20, 117 (1968).
Zit. nach: Koepchen, Kreislaufregulation,
in: Gauer/Kramer/Jung, Physiologie des Menschen, Bd.3, Herz und Kreislauf,
Urban & Schwarzenberg, München, Berlin, Wien, 1972

36. Mellander, S., J.Nordenfelt
Comparative effects of dihydroergotamine and noradrenaline
on resistance, exchange and capacitance functions
in the peripheral circulation.
Clin.Science 39, 183 - 201 (1970)

37. Mendler, N., B.Schröck, K.Messmer, F.Sebenig
Methodische Untersuchungen
zur Messung des kolloidosmotischen Druckes des Blutplasmas.
Pflügers Arch. 319, Suppl., R4 (1970)

38. Meyer, M., W.Theobald
Experimentelle Untersuchungen
zum Problem der Gewebeschädigung bei intraarterieller Injektion am Tier.
Anaesthesist 12, 150 - 153 (1963)

39. Nedopil, N., W.Felix, J.Remien
Statische und dynamische Druck-Volumen-Beziehungen
an Extremitätenvenen in vivo.
Pflügers Arch. 349, 221 - 233 (1974)

40. Owen, D.A., E.Stürmer
Effect of dyhiydroergotamine (DHE)
on the capacitance, resistance and precapillary sphincter vessels
of denervated cat sceletal muscle.
Brit.J.Pharmacol. 42, 655 - 656 (1971)

41. Owen, D.A., E.Stürmer
The effects of ergotamine and dihydroergotamine
on skin and skeletal muscle vasculature.
Experientia 28, 743 (1972)

42. Pappenheimer, J.R., A.Soto-Rivera
Effective osmotic pressure
of the plasma proteins and other quantitites
associated with the capillary circulation
in the hindlimbs of cats and dogs.
Am.J.Physiol. 152, 471 - 491 (1948)

43. Remien, J.
Aktive und passive Einflüsse vasoaktiver Pharmaka
auf Venen und den transkapillären Flüssigkeitsaustausch.
Habil.schrift München 1974

44. Renkin, E.M.
Bloodflow and transcapillary exchange in sceletal muscle.
Fed.Proc. 24, 1092 - 1094 (1965)

45. Rieckert, H., P.Pauschinger
Die Beeinflussung des peripheren Venentonus durch Dihydergot.
Ärztl.Forsch. 21, 99 - 101 (1967)

46. Rothlin, E.
Zur Pharmakologie des Sympatholyticums Dihydroergotamin DHE 45.
Schweiz.med.Wschr. 76, 1254 - 1269 (1946)

47. Wagenbauer, B.
Über die Wirkung von Thiopental und Carrageenin
auf den transkapillären Flüssigkeitsaustausch
in der hinteren Extremität der Katze.
Diss. München 1979

48. Waters, D.J.
Intraarterial thiopentone.
Anaesthesia 21, 346 (1966)

49. Wiedeman, M.P., R.F.Tuma, H.N.Mayrovitz
in vitro microscopic observations
of intra-arterial injection of barbiturates.
J.Surg.Res. 22, 97 - 108 (1977)

50. Winter, C.A., E.A.Risley, G.W.Nuss
Carrageenin induced Oedema in the hind paw of the rat as an assay for antiinflammatory drugs.
Proc. Soc.exp.Biol.Med. 111, 544 - 547 (1962)

51. Zweifach, B.W.
Functional behavior of the microcirculation.
Thomas, Springfield Ill., 1961
Zit. nach: Gauer, Kreislauf des Blutes,
in: Gauer/Kramer/Jung, Physiologie des Menschen, Bd. 3, Herz und Kreislauf,
Urban & Schwarzenberg, München, Berlin, Wien, 1972

Meinem Doktorvater Professor Dr. Wolfgang Felix danke ich dafür, daß er mir die Abfassung dieser Arbeit ermöglicht und mich bei ihrer Erstellung hilfsbereit und freundlich unterstüzt hat.

Frau Steigerwald und Fräulein Schubert danke ich für ihre Hilfe bei der Durchführung der Versuche und dem Anfertigen der Abbildungen.

LEBENSLAUF

Am 23. 1. 1953 wurde ich, Alexander Horvath, als Sohn des Diplom-Volkswirts Alexander Horvath und seiner Ehefrau Josefa, geb. Helfer, in München geboren.

In Eichenau (Obb.) besuchte ich von 1959 bis 1963 die Volksschule, danach von 1963 bis 1972 das humanistische Benediktinergymnasium in Ettal (Obb.), wo ich 1972 das Abitur ablegte.

Im Sommersemester 1973 begann ich an der Ludwig-Maximilians-Universität in München mein Zahnmedizinstudium. Im Frühjahr 1974 absolvierte ich das Vorphysikum, im Frühjahr 1976 das Physikum und schloß das Studium mit dem Staatsexamen am 21. 2. 1979 ab.

Den experimentellen Teil dieser Arbeit führte ich in der Zeit vom März bis zum September 1977 am Pharmakologischen Institut der Universität München durch.